Aus dem Zentralinstitut
für Anaesthesiologie und Transfusionsmedizin
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

MESSUNG DER LEBERDURCHBLUTUNG WÄHREND DER KONTROLLIERTEN HYPOTENSION MIT NITROPRUSSIDNATRIUM

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt
von
Nikola Gabricevic
aus
Rom

1980

Aus dem Zentralinstitut
für Anaesthesiologie und Transfusionsmedizin
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

MESSUNG DER LEBERDURCHBLUTUNG WÄHREND DER KONTROLLIERTEN HYPOTENSION MIT NITROPRUSSIDNATRIUM

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt
von

Nikola Gabricevic
aus
Rom

1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. H. Heimann
Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. E. Voigt
(Professor Dr. R. Schorer)

FOTODRUCK H. RESCH · Georgstr. 50 · 7402 Kirchentellinsfurt

Herrn Priv. Doz. Dr. med. E. Voigt danke ich recht herzlich für die Überlassung des Themas, und die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Messungen, sowie Abfassung der Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Methodik	3
	1. Patientenauswahl	3
	2. Apparative Voraussetzungen	5
	3. Versuchsablauf	6
	4. Beispiel zur Bestimmung der Farbstoffkonzentration in der letzten Blutprobe	8
III.	Statistische Methodik	12
IV.	Versuchsergebnisse	13
V.	Diskussion	18
VI.	Zusammenfassung	31
VII.	Literaturverzeichnis	32
VIII.	Lebenslauf	46

I. Einleitung

Die Vermeidung bzw. Verminderung der intraoperativen Wundblutung ist noch immer eines der größten Probleme in vielen chirurgischen Disziplinen. Deshalb erweist sich die kontrollierte Hypotension mit Nitroprussidnatrium (NPN) als ein Fortschritt in der Erlangung blutarmer Wundverhältnisse. Wegen der breiten klinischen Verwendung haben Wirkungen und Nebenwirkungen des Nitroprussidnatriums (NPN) großes Interesse geweckt. Während die Wirkungen auf den Gesamtkreislauf während kontrollierter Hypotension mit Nitroprussidnatrium (NPN) von vielen Autoren umfassend untersucht worden sind (2,4,10,29,33,34,38,43,48,50,51,52,58,59,78,89,90,93, 98,102), blieben die Untersuchungen über die Leberdurchblutung unter kontrollierter Hypotension mit Nitroprussidnatrium (NPN) unvollständig und spärlich (1). Die Ursache dafür liegt wahrscheinlich in der Tatsache, daß die Messung der Leberdurchblutung viel schwieriger und aufwendiger als die Bestimmung des Herz-Zeit-Volumens (HZV) und anderer Kreislaufparameter ist.

Mit einer ganzen Reihe von Methoden ist es heute möglich die Leberdurchblutung zu messen. Dazu gehören intraoperative Flowmessung, verschiedene radiologische und nuclearmedizinische Methoden, sowie verschiedene Farbstoff-Clearanceverfahren. Darüber hinaus sind auch Methoden entwickelt worden, welche die Bestimmung des hepatischen und portalen Durchblutungsanteils ermöglichen. Die radiologischen und nuclearmedizinischen Methoden sind wegen der aufwendigen Technik relativ schwer durchführbar. Eine Ausnahme stellt die Methode mit der Radiogold-Clearance dar (70,96,97). Bei der Leberdurchblutungsmessung mit verschiedenen Farbstoffen ist eine Katheterisierung der Lebervene notwendig. Clarkson et al. (15) ist es in den tierexperimentellen Versuchen gelungen,

ohne Katheterisierung der Lebervene die Leberdurchblutung durch rechnerische Auswertung der Eliminationskurve von Bromsulphalein (BSP) zu messen.

In der vorliegenden Arbeit haben wir die Leberdurchblutung nach dieser Methode gemessen. Wegen lokaler und systemischer Nebenwirkungen des Bromsulphaleins (BSP) (85), sowie dem im Vergleich zu Indocyaningrün (ICG) größeren Zeitaufwand für die Durchführung der Messung (1), aber auch wegen des komplexeren Eliminationsmechanismus von Bromsulphalein (BSP) (68), haben wir uns für Indocyaningrün (ICG) als Indikator-Farbstoff entschieden.

Indocyaningrün (ICG) wird wie Bromsulphalein (BSP) fast ausschließlich durch die Leber ausgeschieden (101) und damit sollte die Methode von Clarkson et al. auch mit Indocyaningrün (ICG) durchführbar sein.

II. Methodik

1) Patientenauswahl

Bei 9 Patienten (4 Frauen, 5 Männer), bei denen eine kontrollierte Hypotension während ihres Aufenthaltes auf der Intensivstation der Chirurgischen Universitätsklinik in Tübingen durchgeführt wurde, konnte unter dieser Therapie mit der nachfolgend beschriebenen Methode die Durchblutung der Leber bestimmt werden. Nach klinischen, laborchemischen und heteroanamnestischen Daten bestanden bei diesen Patienten keine Vorerkrankungen der Leber. Ein zentralvenöser Katheter sowie eine fortlaufende blutige Druckmessung in der Art.rad. waren Voraussetzungen. Die einzelnen Patientendaten sind in der folgenden Tab.1 aufgeführt. Eine Einverständniserklärung für die Messung wurde bei den bewußtlosen Patienten von den Angehörigen eingeholt.

Tabelle 1

Nr.	Patient	Geschlecht	Alter	Gewicht	Diagnose	Beatmung	Sedierung	Intubation
1.	M.S.	f	69 J.	80	SHT	./.	./.	./.
2.	W.E.	m	30 J.	100	SHT Sternumabriß	ja	ja	ja
3.	Ch.G.	f	38 J.	60	Rippenserien-fraktur	ja	ja	ja
4.	J.W.	m	22 J.	65	SHT Lungenkontusion	ja	ja	ja
5.	A.O.	f	48 J.	65	SHT	./.	./.	ja
6.	H.W.	f	57 J.	70	SHT	./.	./.	ja
7.	H.L.	m	22 J.	75	SHT Polytrauma	ja	ja	ja
8.	W.K.	m	25 J.	75	SHT	./.	./.	./.
9.	J.N.	m	20 J.	80	SHT	./.	./.	ja

2) Apparative Voraussetzungen

Zur Durchführung der Messung haben wir folgende Geräte benutzt:

1) Oxymeter
2) Schreiber
3) Spektralphotometer
4) Infusionspumpe
5) Computer

ad 1) Atlas-Doppel-Oxymeter: (Fa.Fried.Krupp, Atlas-Elektronik Bremen), dient zur Photometrie des Blutes nach dem Transmissionsprinzip.
In unseren Versuchen ist damit die indirekte Messung am durchleuchteten Ohr durchgeführt worden.

ad 2) Potentiometerschreiber: (Servogor, Type: RE 511), zur Darstellung der Farbstoffverdünnungskurven.
Die Papiergeschwindigkeit betrug 30 mm/min.

ad 3) Spektralphotometer: PM 4 (Fa. Carl Zeiss)
Die Indocyaningrün-Konzentration wurde bei der Wellenlänge von 805 nm gemessen.

ad 4) Es wurden Infusionspumpen verschiedener Hersteller benutzt. Sie waren zur exakten Einstellung des angestrebten RR-Niveaus erforderlich.

ad 5) Computer: (Fa. Hewlett-Packard) Type: 9825, haben wir wegen der Zeitersparnis für die rechnerischen Aufgaben verwendet. Die Ausrechnungen wären jedoch auch mit der Hilfe eines Rechners möglich gewesen.

3) Versuchsablauf

Nach dem Anschließen des Oxymeters und Schreibers an das Stromnetz wurde die obere Häflte einer Ohrmuschel des Patienten mit stark hyperämisierender Finalgonsalbe+ eingerieben. Die Salbe verblieb dort ca. 10 min. Inzwischen wurden 25 mg ICG mit 5 ml beigefügtem Lösungsmittel gelöst und eine 10 ccm Spritze mit demselben Lösungsmittel aufgezogen. Danach entnahmen wir durch den liegenden Zentralvenenkatheter nach vorherigem Ablassen der ersten 10 ml Blut 11 ml Blut. Je 5 ml davon kamen in ein markiertes Glasröhrchen und dienten zur späteren Bestimmung der Standardextinktion, bzw. als Eichblut. Zur Bestimmung des Hämatokrites füllten wir zusätzlich 1 ml Blut in ein silikonisiertes EDTA-Röhrchen. Nach der gründlichen Säuberung der Ohrmuschel von der Finalgonsalbe brachten wir die sogenannte Ohreinheit des Oxymeters an die Ohrmuschel an. Nach dem Vorbereiten des Oxymeters und Schreibers wurde der Blutdruck gemessen und anschließend mit Hilfe einer anderen Person, genau 20 mg ICG im Schuß, durch den Zentralvenenkatheter injiziert und der Katheter mit 10 ml Lösungsmittel durchgespült.

Korrelierend mit der Blutkonzentration des ICG zeichnete der Schreiber eine Kurve. Nach 4-5 Minuten entnahmen wir 5 ml Blut durch den Katheter. Der Zeitpunkt der Blutentnahme wurde an der Kurve vermerkt. Den Schreiber ließen wir die Kurve noch 2-3 Minuten zeichnen und brachen danach die Messung ab.

Der zweite Teil der Untersuchung folgte nach frühestens 20 Minuten. Die Vorbereitung des Oxymeters und Schreibers sowie die Blutentnahme verlief wie im ersten Teil der Un-

---

+Nonylsäurevanillylamid 0,4% (g/g)
Nikotinsäure ß-butoxyäthylester 2,5% (g/g)

tersuchung. Dann wurde ein zusätzlicher venöser Zugang zur NPN-Gabe geschaffen.

60 mg NPN verdünnten wir mit 250 ml Glucose 5%, so daß ein Tropfen 12 µg NPN enthielt. Die Lösung wurde tropfenweise über die Infusionspumpe infundiert und der Blutdruck auf die gewünschte Höhe (ca. 2/3 des Ausgangswertes) gesenkt. Nachdem der Blutdruck den gewünschten Wert erreicht hatte, wurde ICG eingespritzt und danach wie im ersten Teil des Versuchs vorgegangen.

Mittels Photometer wurde zuerst die Extinktion des abzentrifugierten Serums bestimmt. Dem gleichen Serum führten wir dann mit einer Hammilton-Spritze eine kleine Menge (2 µl) ICG zu. Anschließend wurde es im Verhältnis 1 : 10 mit isotoner Kochsalzlösung verdünnt und die Extinktion gemessen. Schließlich wurde der Extinktionswert auch beim Serum aus dem nach der ICG-Gabe entnommenen Blut gemessen. Aus diesen drei Extinktionswerten und von ihnen ausgerechneten ΔE-Werten läßt sich mit Hilfe eines Diagramms die Konzentration des ICG in der letzten Blutprobe bestimmen. Diesen Wert benutzten wir, um aus der graphischen und rechnerischen Auswertung der Farbstoffverdünnungskurve folgende vier Werte zu bestimmen: A, B, k_1 und k_2.

Die Berechnung der Leberdurchblutung geschieht nach der folgenden Formel (Ableitung siehe 15):

$$F\,(1 - e^{-\Delta K/F}) = a \cdot V$$

wobei F = Flow e = 2,718282 (Basis des ln)

$$\Delta K = \frac{2aV}{1 + \left\{ \left[1-0{,}1^{(b/h)} \right] / \left[\ln 0{,}1^{(b/h)} \right] \right\}}$$

$$a = (Ak_1 + Bk_2) / (A + B) \qquad b = k_1 + k_2 - (a+h)$$

$$h = (k_1 \cdot k_2) / a \qquad V = \text{Dosis} / (A + B)$$

a, b, h und V werden aus den ersten vier Parametern ausgerechnet (15).
F wird nach dem "trial and error"-Verfahren errechnet.
Für dieses mathematische Vorgehen haben wir den entsprechend programmierten Computer benutzt.

4) Beispiel zur Bestimmung der Farbstoffkonzentration in der letzten Blutprobe

1 : x = 70,4 : 100
x = 1,42
x = Blutmenge, welche bei dem gemessenen Hk-Wert (in diesem Falle 29,6%) 1 ml Serum ergibt.
70,4 = Serumanteil im Blut in %

2 : 1,42 = x_1 : 1000
x_1 = 1,4
x_1 = Farbstoffmenge in ml, welche (umgerechnet auf 1 l Blut) dem Eichserum zugeführt wird.
2 = Farbstoffmenge in µl, welche 1 ml Serum zugeführt wird.

Aus der Konzentration der verwendeten Farbstofflösung (in unseren Versuchen 5 mg/ml) ist es leicht, die Farbstoffkonzentration im Eichblut auszurechnen.

x_2 = 1,4 · 5 = 7 µg/ml
x_2 = Farbstoffkonzentration des Eichblutes.

	E	ΔE
1)	0,098	
2)	0,418	0,32
3)	0,48	0,382

E = Extinktion (optische Dichte).

Extinktion ist Maßeinheit für das Verhältnis Farb- zu Lösungsmittel und wird mittels Spektral-Photometer gemessen.
ΔE = Differenz zwischen der Extinktion eines Serums mit Farbstoff und der des Standardserums.

0,098 = Extinktion des Standardserums, d.h. Serums ohne Farbstoff.
0,418 = Extinktion des Eichserums, d.h. des Serums, dessen Farbstoffkonzentration - nachdem wir ihm eine bestimmte Farbstoffmenge (2 µl) zugefügt haben - bekannt ist. Das Serum wurde mit isotonischer Kochsalzlösung im Verhältnis 1 : 10 verdünnt.
0,48 = Extinktion des Serums aus der letzten Blutprobe.

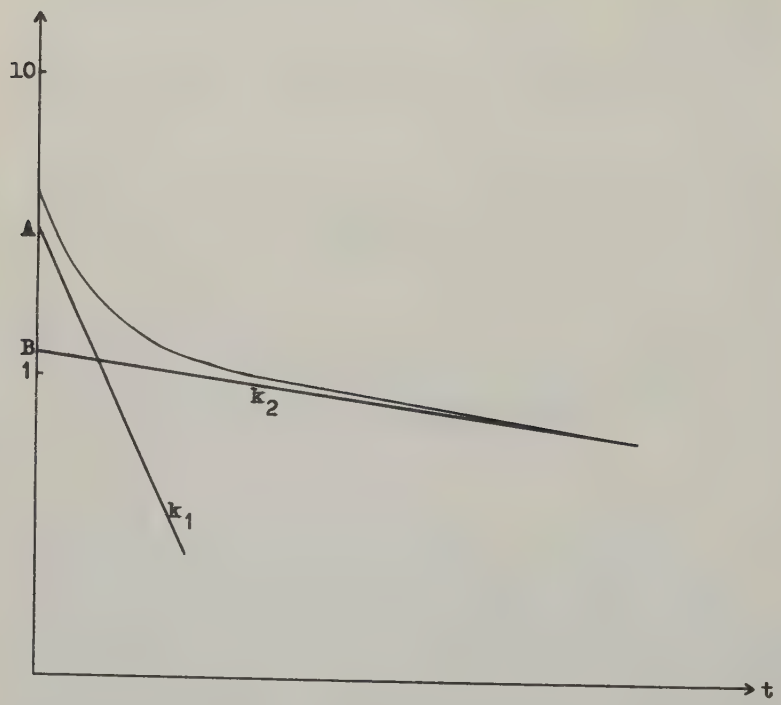

Abb.1. ICG-Plasma-Eliminationskurve mit graphisch und rechnerisch bestimmten A, B, k_1 und k_2-Werten.

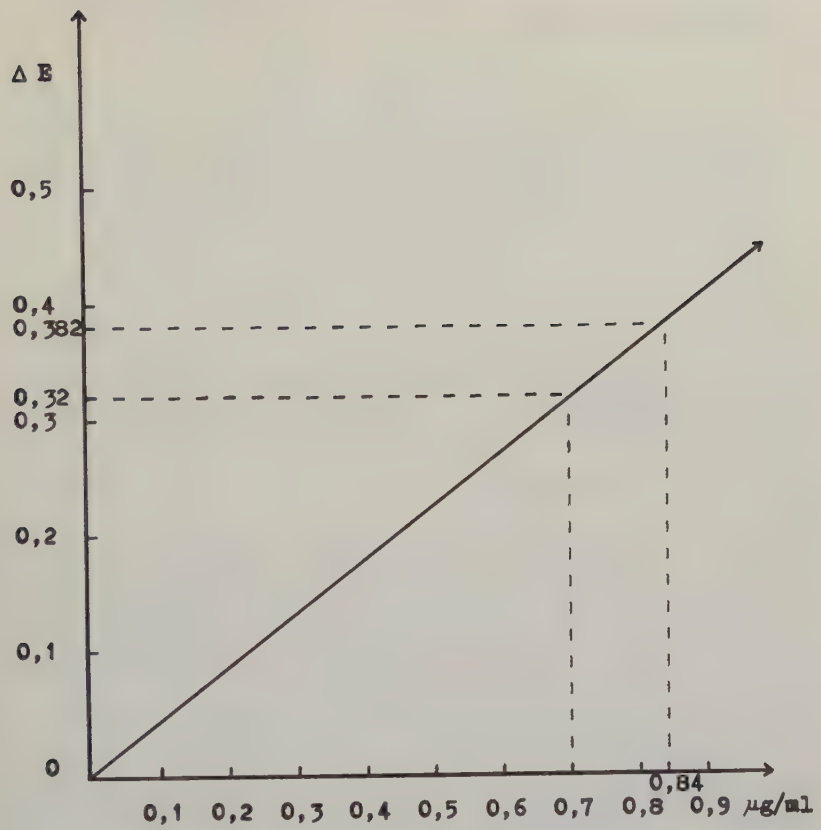

Abb.2. Mittels dieses Diagramms wird die Farbstoffkonzentration in der letzten Blutprobe (nach der Farbstoffeinspritzung) bestimmt. In diesem Fall beträgt sie 0,84 µg/ml.

III. Statistische Methodik

Die ermittelten Ergebnisse wurden statistisch ausgewertet. Berechnet wurden: Mittelwert ($\bar{x}$) der Paardifferenzen (x), und Standardabweichung (s) der Paardifferenzen.

Mittelwert: $\bar{x} = \frac{\sum_{n} x}{n}$

Standardabweichung : $s = \sqrt{\frac{\sum_{n} x^2 - \frac{1}{n} \left(\sum_{n} x \right)^2}{n - 1}}$

n = Zahl der Stichproben

Um zu testen, ob die Mittelwerte der systolischen Blutdrucke vor und während der kontrollierten Hypotension signifikant voneinander abweichen, wurde der t-Test für gepaarte Stichproben verwendet. Der t-Wert wurde der Tabelle der t-Verteilung unter Beachtung des Freiheitsgrades (v) und der Überschreitungswahrscheinlichkeit (P) entnommen.

Der beobachtete t-Wert wurde nach der folgenden Formel berechnet:

$$t = \frac{\bar{x}}{s/\sqrt{n}}$$

und dann mit dem aus der Tabelle entnommenen t-Wert verglichen.

IV. Versuchsergebnisse

Die Ausgangswerte der systolischen Blutdrucke lagen zwischen 170 und 110 mm Hg (Mittelwert: 135 mm Hg). Nur in zwei Fällen fanden wir einen mäßig erhöhten Ausgangsblutdruck von 170 bzw. 160 mm Hg, was für uns der Grund war, in diesen Fällen den Blutdruck nur zu einem systolischen Wert von 120 bzw. 110 mm Hg zu senken. Die anderen Patienten waren normoton.

Der systolische Blutdruck unter den Bedingungen der kontrollierten Hypotension mit NPN betrug zwischen 120 und 75 mm Hg (Mittelwert: 90 mm Hg). Im Durchschnitt wurde systolischer Blutdruck auf 67% des Ausgangswertes gesenkt. Die größte Differenz zwischen zwei systolischen Drucken bei ein und demselben Patienten war 65 mm Hg, die kleinste 30 mm Hg (Mittelwert: 46 mm Hg). Der Unterschied zwischen systolischen Drucken vor und während der kontrollierten Hypotension mit NPN war signifikant ($P < 0,01$).

Alle Daten sind der Tabelle 2 zu entnehmen.
Die Dosierung des NPN lag zwischen 0,25 µg/kg KG/min und 10,24 µg/kg KG/min. (Tabelle 3). Hinsichtlich der Dosierung des NPN ergab sich in 9 Fällen völlige Übereinstimmung mit den Angaben anderer Autoren (51).

In einem Fall war die verabreichte Dosis 10 mal niedriger als sonst die kleinste von uns verabreichte Dosierung. Vielleicht ist so eine starke Wirkung von NPN auf eine nicht erkannte Hypovolämie bei dem beatmeten Patienten zurückzuführen. Die durchschnittliche Leberdurchblutung vor und während der kontrollierten Hypotension betrug 1,383 $\pm$ 0,12 l/min, bzw. 1,312 $\pm$ 0,123 l/min.
Das ergibt einen Abfall der Leberdurchblutung unter der

kontrollierten Hypotension mit NPN um durchschnittlich 0,071 l/min gegenüber den Ausgangswerten. Nach der statistischen Auswertung ist dieser Anstieg jedoch nicht signifikant ($P > 0,05$).
Versucht man aus den oben genannten Werten das durchschnittliche Herzzeitvolumen (HZV) zu errechnen (auf Basis: Leberdurchblutung = 1/4 des HZV), bekommt man ein HZV von 5,42 l vor bzw. 5,24 l während der kontrollierten Hypotension. Damit wäre das HZV um ca. 10% größer als der durchschnittliche Wert für einen Erwachsenen. Berücksichtigt man den anämischen Zustand der Patienten (durchschnittliche Hämoglobin- und Hämatokritwerte betrugen nut 10,9% bzw. 30,8%), kann man sagen, daß das HZV ungefähr die erwartete Größe hatte.

Tabelle 2

Blutdruck (systolisch)

	ohne NPN	mit NPN	%	Differenz
1.	170 mm Hg	120 mm Hg	70,6	50 mm Hg
2.	130 mm Hg	90 mm Hg	69,2	40 mm Hg
3.	130 mm Hg	95 mm Hg	73	35 mm Hg
4.	110 mm Hg	75 mm Hg	68,2	35 mm Hg
5.	140 mm Hg	75 mm Hg	53,6	65 mm Hg
6.	130 mm Hg	80 mm Hg	61,5	50 mm Hg
7.	115 mm Hg	75 mm Hg	65,2	40 mm Hg
8.	160 mm Hg	110 mm Hg	68,7	50 mm Hg
9.	120 mm Hg	90 mm Hg	75	30 mm Hg
10.	145 mm Hg	90 mm Hg	62	55 mm Hg
Mittelwert	135 mm Hg	90 mm Hg	66,7	46 mm Hg

Tabelle: 3

Eigene Ergebnisse	+ Landauer	+ Adams	+ Korten	+ Taylor	+ Taylor
o,25-1o,24	3,o-13,o	3,5-12,o	2,4-9,5	o,7-8,o	o,8-39,5

Dosierung von Nitroprussidnatrium zur kontrollierten Hypotension in µg/kg/KG/min.

+ Angaben aus: Landauer B.: Die kontrollierte Hypotension mit Nitroprussidnatrium (51)

Tabelle 4

Leberdurchblutung in l/min

	ohne NPN	mit NPN	Differenz
1.	1,452	1,200	-0,252
2.	1,283	1,260	-0,023
3.	1,525	1,318	-0,207
4.	1,246	1,511	+0,275
5.	1,445	1,394	-0,051
6.	1,550	1,458	-0,092
7.	1,429	1,116	-0,313
8.	1,218	1,211	-0,007
9.	1,421	1,373	-0,048
10.	1,260	1,274	+0,014
Mittelwert	1,383	1,312	-0,071
Sx:	0,12	0,123	

V. Diskussion

Zur Messung der Leberdurchblutung benutzten wir die modifizierte Methode von Clarkson et al. (15), welche 1976 beschrieben wurde und im Tierversuch zufriedenstellende Ergebnisse brachte.

Nach einer Einzelinjektion eines lebergängigen Farbstoffes (in unserem Falle ICG) findet ein Ausgleich statt zwischen drei Kompartmenten, nämlich dem Blut, der Leber und der Galle in Abhängigkeit von den Konzentrationsunterschieden mit entsprechenden Proportionalitätskonstanten "a", "b" und "h". Die Plasmakonzentration von ICG nach einer Einzelinjektion fällt in einer doppeltlogarithmischen Weise ab. Der Gehalt der Leber an ICG steigt bis zu einem maximalen Wert an mit einem nachfolgenden langsamen Abfall. Zuletzt befindet sich ICG nur noch in der Galle.

An einem bestimmten Zeitpunkt "t" ist der ICG-Gehalt der Leber am größten. An diesem Punkt "t" ist die Farbstoffaufnahme in die Leber aus dem Blut genau so groß wie die Farbstoffabgabe aus der Leber in die Galle. Es besteht eine steady-state Clearance.

Aus den initialen Konzentrationen "A" und "B" und den zugehörigen Proportionalitätskonstanten "a", "b" und "h" sowie der verabreichten Dosis läßt sich mit einem Iterationsverfahren die Leberdurchblutung direkt berechnen.
Clarkson et al. (15), deren Methode der Leberdurchblutungsmessung wir übernommen haben, benutzten in ihren Tierversuchen BSP als Farbstoff-Indikator. Wir haben uns jedoch entschieden, als Farbstoff-Indikator ICG zu ver-

wenden. Der Hauptgrund für diesen Entschluß war die Tatsache, daß die beanspruchte Zeit zur Durchführung einer Messung bei ICG erheblich kürzer und deshalb für die Erfassung schneller Änderungen der Leberdurchblutung besser geeignet ist. Bei ICG beträgt diese Zeit 6-7 Minuten und bei BSP um 45 Minuten (1,11). Der Grund dafür ist die viel schnellere Ausscheidung des ICG. Aber nicht nur der viel schnellere, sondern auch der viel einfachere Eliminations-Mechanismus von ICG war für uns von Bedeutung.

Es wird unverändert in die Galle ausgeschieden (8,14) und im Darm nicht resorbiert (101). Ausschlaggebend war auch die relative Ungefährlichkeit des ICG gegenüber dem BSP. Nach Spech (85) können toxische Gefäßschäden in Form von Phlebitiden und Thrombophlebitiden im Verlauf der Injektionsvene auch bei streng intravenöser Gabe von BSP auftreten. Bei versehentlicher intraarterieller Gabe kann eine Amputation der betroffenen Extremität notwendig werden. Ernste allergische Zwischenfälle treten relativ selten auf. ICG verursacht dagegen keine Thrombosen oder Phlebitiden bei intravenöser Gabe, seine Toxicität ist niedrig (53) und es sind keine starken allergischen Reaktionen bei seiner Anwendung bekannt geworden.

Über leichte anaphylaktoide Reaktionen bei Patienten mit einer Allergie gegen Jodid ist berichtet worden (103). Dies kann man als eine Reaktion auf Natrium-Jodid, welches sich in kleinen Mengen (5%) im Farbstoff befindet, deuten. ICG ist durch Fox et al. in die klinische Medizin eingeführt worden. Sie haben es in der Herz-Diagnostik verwendet (26, 27, 28).

Heute wird ICG zur Bestimmung der kardialen Ausstoßung, Leberfunktion und Leberdurchblutung verwendet. Im Prinzip wird ICG zur Erstellung der Farbstoffverdünnungskurven im Schuß in die Blutbahn auf der venösen Seite injiziert und

kurz danach auf der arteriellen Seite die Farbstoff-Blutkonzentration gemessen.

Am besten erfolgt die Farbstoffeinspritzung über den zentralvenösen Katheter. Ein Aufzeichnungsgerät (Oxymeter oder Densitometer) kann dabei an eine in einer Arterie liegende Nadel angeschlossen werden. In unseren Versuchen wurde der Ohr-Oxymeter verwendet. Hierzu wurde die sog. Ohreinheit (eine Kombination von Fotozelle und Filter) an die gut hyperämisierte Ohrmuschel des Patienten angebracht und die Eliminationsrate mittels eines Schreibers registriert.

ICG ist ein steriler, wasserlöslicher Tricarbocyaningrün-Farbstoff, mit Molekulargewicht von 775. Nach der i.v.-Gabe wird ICG an Plasma-Protein gebunden und zwar zu 80% an Globulin (wahrscheinlich α_1 - Lipoprotein) (7). Es passiert keine Blut-Liquor- und Blut-Plazentaschranke (46,72,74).

Über den Ausscheidungsmechanismus bestehen zur Zeit zwei Hypothesen. Die erste - wahrscheinlichere - wäre, daß ICG über einen Carrier-Transport ausgeschieden wird (17) und die zweite, daß ICG durch die sinusoidale Membrane des Hepatozyten diffundiert und sich dann an intrazelluläre Akzeptorproteine bindet (75). Die Entnahmerate beträgt bei normalen Personen 18-24% min. Nach 20 min sollte das Serum der gesunden Personen nicht mehr als 4% der ersten Farbstoffkonzentration enthalten.

Das Extinktionsmaximum von ICG im Plasma liegt bei 805 nm. Bei dieser Wellenlänge liegt der isosbestische Punkt, d.h. der Punkt, an welchem Oxyhämoglobin und reduziertes Hämoglobin gleiche Extinktion aufweisen. Deswegen werden

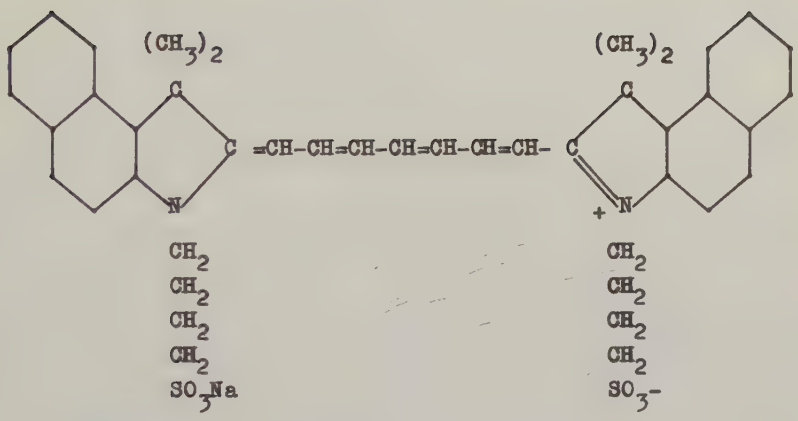

Abb.3. Strukturformel von Indocyaningrün

$C_{43}H_{47}N_2O_6S_2Na$

Empirische Formel von Indocyaningrün

die Änderungen der 0_2-Sättigung bei Photometrie nicht erfaßt (47).

Es ist bekannt, daß z.B. Bilirubin kompetitiv eine ICG-Elimination hemmen kann, aber dies hat klinisch bis zu einem Serumbilirubinwert von 3 mg% keine Bedeutung (68). Auf die Frage, in welchem Maße die Leberparenchymschäden die Eliminationsgeschwindigkeit des ICG und damit die Genauigkeit unserer Messungen beeinflussen, kann man folgendes antworten: Nach Paumgartner (68) arbeitet unter physiologischen Bedingungen der exkretorische Apparat der Leber weit unter seiner maximalen Kapazität. Eine geringfügige Beeinträchtigung der Leberfunktion kann nur erfaßt werden, wenn das Transportsystem ausreichend gesättigt wird. Im Rahmen klinischer Leberfunktionsprüfung mittels Bestimmung der Geschwindigkeit, mit der ICG aus dem Blut eliminiert wird, erscheint erst eine ICG-Dosis von 5 mg (~ 6,4 µmol) pro kg Körpergewicht ausreichend, um geringere Leberzellschäden zu erfassen.

Da wir eine ICG-Dosis von nur 20 mg bzw. ~ 0,3 mg/kg KG bei unseren Patienten verwendet haben, scheint es uns erlaubt zu sagen, daß eine leichte Leberschädigung die Eliminationsgeschwindigkeit von ICG und damit die Genauigkeit unserer Methode in keinem erwähnenswerten Maße beeinflußte.

Viele Autoren behaupten, daß bei gewissenhafter Auswahl der Patienten, sorgfältiger Narkoseführung und postoperativer Überwachung, sowie Beachtung der höchsten empfohlenen Dosierung die hypotensive Narkose ebenso sicher wie die normotensive ist (23,40,56). Als Mittel der Wahl für eine kontrollierte Hypotension gilt heutzutage das NPN.

Es ist 1849 von Playfair synthetisiert worden. Johnson führte es 1929 in die Klinik ein (42). Zur intraoperativen kontrollierten Hypotension wurde NPN zum ersten Mal durch Moraca et al. 1962 verwendet (64).

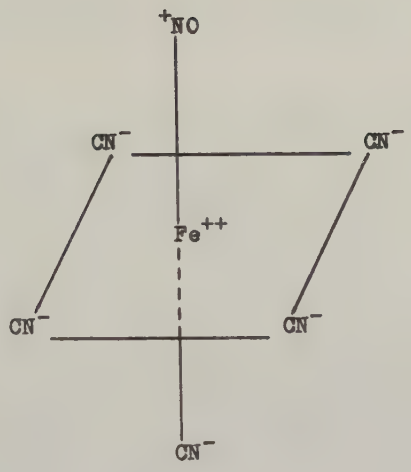

Abb.4. Strukturformel von Nitroprussid

$Na_2Fe(CN)_5NO \cdot 2H_2O$

Empirische Formel von Nitroprussidnatrium

Heute wird NPN nicht nur für die kontrollierte Hypotension, sondern auch als Hypotensivum zur Beherrschung hypertensiver Krisen, zur Behandlung des akuten Myokardinfarkts und der Linksherzinsuffizienz angewandt.

NPN relaxiert die glatte Gefäßmuskulatur und ruft auf diese Weise eine Hypotension hervor (48,49,50,66,93). Diesen von der zentralen Innervation unabhängigen Effekt glaubt man der Eisennitrosylgruppe zuschreiben zu können (67). Laut Kreye et al. (49) soll die Wirkung von NPN ein calciumantagonistischer Effekt sein.

Der Abbau des NPN geht in folgender Weise voran: Nitroprussid-Ionen zerfallen im Blut sehr schnell, worin der Grund ihrer kurzen Wirkung liegt. Durch Zerfall von Nitroprussid-Ionen entstehen neben 1 Molekül Methämogolobin auch 5 Zyanidmoleküle, welche in der Leber durch das Enzym Rhodanase zu Thyozyanat umgewandelt werden. Thyozyanat ist, im Vergleich mit Zyanid, nur wenig toxisch (ca. 100 mal weniger), aber wird über die Nieren sehr langsam aus dem Körper ausgeschieden. Die Plasmahalbwertzeit beträgt etwa 3 bis 8 Tage. Deswegen kann Thyozyanat im Körper kumulieren (60,71,81,82,84). Bei der intraoperativen Gabe von NPN zur kontrollierten Hypotension kann es zum Kreislaufkolaps, verursacht durch zu schnelle Infusion und damit zu starker Wirkung von Nitroprussid-Ionen, kommen. Die zweite Gefahr ist, daß durch Nichtbeachtung der Dosierungsrichtlinien eine Zyanidvergiftung entsteht. Die Anzeichen einer leichten Zyanidvergiftung wie Übelkeit, Erbrechen, Krämpfe und Muskelspasmen (93) sind bei einem narkotisierten Patienten sehr schwer oder überhaupt nicht zu bemerken. Deswegen ist der Säure-Basen-Haushalt mittels Blutgasanalysen zu überwachen, weil eine metabolische Azidose, verbunden mit einer Tachyphylaxie, als erstes Zeichen einer Überdosierung anzusehen ist (71).

Gegenmaßnahmen bei Zynidvergiftung sind:
a) Inhalation von Amylnitrit (alle 2 Minuten, für 30 sec),
b) Injektion von 5 mg Natriumnitrit pro kg/KG.
c) Gabe von Thyosulfat in einer Dosierung von 150 mg/kg/KG.

Wegen der Gefährlichkeit der Nitrite wird als Prophylaxe- und Therapiemethode der Wahl die Gabe von Vitamin B_{12} (hydroxycobalamin) empfohlen (60,71).

Introperativ dürfte die Gesamtmenge von 3 mg/kg/KG NPN, sowie eine Dosis von 50 mg in der ersten halben Stunde nicht überschritten werden (2,62). McDowal (61) gibt die kritische Grenze mit 1,6 mg/kg/KG an, was ungeführ den Empfehlungen von Adams entspricht (3,4). Die durchschnittliche intraoperative Dosierung von NPN wird von zahlreichen Autoren verschieden angegeben.Mit den Angaben von Landauer, Adams, Korten und Taylor stimmen unsere Ergebnisse überein (s.Tabelle 4). Mit unserer Dosierung von durchschnittlich 4,4 µg/kg/KG/min sind wir weit unter der empfohlenen maximalen Dosierung von 10-15 µg/kg/KG/min geblieben (5,38,71).

Da die intraoperative Anwendung von NPN meist kurzfristig und damit die Gesamtmenge des verwendeten NPN klein ist, kann man sagen, daß die Überdosierungsgefahr niedrig ist. Das Verhältnis von therapeutischer zu toxischer Dosis (therapeutischer Index) wird nach neueren Angaben (61) niedriger als bisher geschätzt (etwa 1:4-6).

Bei langzeitiger Behandlung mit NPN, z.B. zur Behandlung der hypertensiven Notfälle kann es zur Thyozyanatvergiftung kommen. Man nimmt an, daß eine solche Vergiftung bei Nierengesunden nur dann auftreten kann, wenn über mehrere Tage Tagesdosen von 125 mg und die Gesamtdosen von 1000 mg NPN überschritten werden (81,82). Bei Niereninsuffizienten ist der Thyozyanatspiegel nach 2-wöchiger Behandlung mit NPN um ca. 50% und nach 4-wöchiger Be-

handlung ca. 100% höher als bei Nierengesunden.
In der ersten Behandlungswoche gibt es keine Unterschiede in der Höhe des Thyozyanatspiegels bei Nierengesunden und -insuffizienten. Bei den Patienten, welche unter Dauerbehandlung mit NPN stehen, sollte der Thyozyanatspiegel im Serum bestimmt werden. Er dürfte 12 mg/100 ml nicht überschreiten.

Bei Serumspiegeln über 18 mg/100 ml wurden tödliche Vergiftungen beschrieben.

In den letzten Jahren häuften sich die Berichte über Tachyphylaxien gegen NPN (5,20,21). Die Erklärungen dafür reichen von:

a) Entwicklung zellulärer Toleranzen durch Sulfhydrilinteraktionen im Gewebe, die zur Bildung weniger effektiver Disulfidgruppen führt (5), über
b) die Erschöpfung der endogenen Thyosulfate bzw. Hemmung der Gewebsrhodanase (20), bis zu
c) Behauptungen, es handele sich um keine echte Tachyphylaxie (52).

Besonderes Interesse weckt die Meinung von Posner (71), wonach die Tachyphylaxie neben einer metabolischen Azidose erstes Zeichen einer drohenden Zynaidvergiftung ist. Der pathophysiologische Mechanismus wäre: Akkumulation von Zyaniden hemmt die Ausnutzung des Sauerstoffes auf dem Niveau vom Citochrom-Oxidasesystem. Die Folge davon wäre eine Gewebehypoxie und metabolische Azidose. Die Gewebehypoxie verursacht Blutdruckanstieg, welcher den Relaxierungseffekt des NPN auf die glatte Muskulatur überspielt. Es wäre auch möglich, daß Zyanide die Relaxierung der glatten Muskulatur hemmen. Potenzierung oder Antagonismusgegenüber gebräuchlichen Narkotika wurden bisher nicht beobachtet.

Kontraindikationen für die Anwendung von NPN sind Lebererkrankungen, Krankheiten, bei welchen die Vitamin B_{12}-Verwertung gestört ist, Hypothyreosen, Aortenisthmusstenose und AV-Shunt.

Einer der großen Vorteile des NPN ist seine gute Steuerbarkeit. In unseren Versuchen wurde nach durchschnittlich 4 Minuten der erwünschte Blutdruck erreicht und danach ohne größere Schwierigkeit auf dem gewünschten Niveau gehalten. Nach beendeter Gabe von NPN ist der Blutdruck in der Regel innerhalb von 2-3 Minuten auf die Ausgangswerte angestiegen.

Die kontrollierte Hypotension mit NPN wird am Zentralinstitut für Anästhesiologie in Tübingen seit 1976 in größerem Umfang angewandt und zwar vorwiegend bei bestimmten neurochirurgischen, sowie ophthalmologischen Eingriffen. Gelegentlich wird die kontrollierte Hypotension mit NPN auch bei Eingriffen in anderen chirurgischen Disziplinen durchgeführt. Bis jetzt wurde keine Zynaidvergiftung oder eine Tachyphylaxie beobachtet. Auch die Kreislaufsymptome, wie z.B. Tachykardie, stellten uns vor keine echten Probleme.

Die Wirkungen des NPN auf den gesamten Kreislauf sind gut untersucht. Das HZV bleibt unter der kontrollierten Hypotension mit NPN unverändert (4,10,38,48,58,89). Johnstone und Lawson et al. (43,52) sind der Meinung, das HZV steige unter kontrollierter Hypotension sogar an. Der zentral-venöse Druck sinkt (34,90,102) und die Pulsfrequenz steigt an (2,10,33,38,50,51,59,93). Die Pulsfrequenzzunahme haben wir in unseren Versuchen regelmässig beobachtet, aber sie war nie in einem solchen Maße ausgeprägt, daß z.B. ein Beta-Blocker gegeben werden mußte. Im Tierversuch ist die völlige Aufhebung der Autoregulation der Gehirndurchblutung unter kontrollierter Hypotension mit NPN bewiesen (41). Beim Menschen

ist dies noch umstritten (35,45,69,77,84,88).
Uns interessierte besonders, ob die kontrollierte Hypotension mit NPN möglicherweise einen negativen Einfluß auf die Leberdurchblutung ausübt und sie damit zu einem begrenzenden Faktor in der Anwendung von NPN macht.

Klinisch gesehen ist diese Frage leicht zu beantworten, da nach der kontrollierten Hypotension mit NPN es zu keinen Leberschädigungen kommt; d.h., die Leberdurchblutung während der kontrollierten Hypotension mit NPN sinkt nicht unter eine kritische Grenze, nach deren Unterschreitung hypoxische Schäden auftreten würden.

Dies bestätigen auch die Untersuchungen von Abdel Salam et al. (1), welche sich mit dem Problem auch beschäftigt haben. Sie haben bei 7 narkotisierten Patienten NPN zur kontrollierten Hypotension verwendet und die Halbwertzeit von der ICG-Ausscheidung nach einer i.v.-Gabe gemessen. Die ermittelten Werte wurden mit den praeoperativ gemachten Tests verglichen. Dabei fanden sie keinen signifikanten Unterschied.

Daraus kann man schließen, daß die Leberdurchblutung während der kontrollierten Hypotension mit NPN sich nicht ändert.
Die Leber ist das einzige Organ mit doppelter Blutversorgung. Sie wird über die A.hepatica und V.portae mit Blut versorgt, wobei der V.portae-Anteil ca. 2/3 und der A.hepatica-Anteil ca. 1/3 der gesamten Leberdurchblutung beträgt. Rapaport (73) bewies die Zusammensetzung des sinusoidalen Flows aus zwei Komponenten - nämlich aus einer schnellen von der A. hepatica und einer langsamen von der V .portae. Die V.portae ist dabei von größerer Bedeutung. Bauereisen (9) nimmt sogar an, daß die gesunde Leber eine Ligatur der A.hepatica überstehen könnte. Dies erklärt sich durch die sehr große 0_2-Extraktionskapazität der Leber, was ihr die totale 0_2-Ausschöpfung des portalen Blutes ermöglicht. Dem Flow der Mesenterialarterien kommt dabei in der Erhaltung der Leberdurchblutung und damit der Versorgung der Leber mit Sauer-

stoff eine wichtige Rolle zu.
Im Gegensatz zu Abdel Salam et al. (1) haben wir nicht die Halbwertzeit von der ICG-Ausscheidung, sondern die Leberdurchblutung in Liter ausgedrückt bestimmt, was der Methode mehr Aussagekraft verleiht.

Die Ergebnisse selbst sind die gleichen wie bei Abdel Salam et al. (1) - folglich - kein signifikanter Unterschied zwischen der Leberdurchblutung vor und während der kontrollierten Hypotension konnte gefunden werden.

Dies wäre vielleicht auf folgende Weise zu erklären: NPN wirkt erschlaffend auf die glatte Gefäßmuskulatur. Die peripheren Gefäße erweitern sich und der Blutdruck sinkt. Das NPN wirkt auch auf die venöse Gefäßmuskulatur (40,50,66) erschlaffend und das venöse System erweitert sich auch, was zu einem Abfall des zentral-venösen Druckes führt (34,90,102).

Nach Rapaport (73) haben die terminalen portalen Venolen keine glatte Gefäßmuskulatur, folglich können sie sich nicht unter der Wirkung des NPN erweitern - dies würde bedeuten - der Widerstand im V.portae-System fällt während der kontrollierten Hypotension mit NPN nicht ab.

Erwartungsgemäß sollte nun die Leberdurchblutung wegen des abgefallenen Drucks im V.portae-System sinken, aber das ist offensichtlich nicht der Fall, was die Untersuchungen von Abdel Salam et al. (1) sowie auch unsere eigenen Messungen beweisen. Dieses Verhalten wird verständlich, wenn man weiß, daß das HZV unter kontrollierter Hypotension mit NPN nicht abfällt (4,10,38,48,58,89) und der Anteil der Durchblutung der Mesenterialarterien an dem gesamten HZV sogar ansteigt (78). Der gestiegene Flow der Mesenterialarterien gleicht die Weitung der V.portae aus. Dadurch bleibt der Druck im V.portae-System auf dem früheren Niveau, was zu einer konstanten Leberdurchblutung führt.

Obwohl die Lebererkrankungen eine Kontraindikation zur Anwendung des NPN darstellen (21,60), kann man die Frage stellen, inwieweit die Leberdurchblutung einer pathologisch veränderten Leber durch NPN beeinträchtigt wäre. Wie schon erwähnt, fällt dem vergrößerten Anteil der Mesenterialarterien an dem gesamten HZV während der kontrollierten Hypotension mit NPN in der Erhaltung der konstanten Leberdurchblutung die entscheidende Rolle zu.

Wir sind der Meinung, daß eine kontrollierte Hypotension mit NPN unter Beachtung der gestellten Kontraindikationen und empfohlener höchster Dosierung-von einem erfahrenen Anästhesisten durchgeführt - bei einem lebergesunden Patienten keine hypoxische Leberschädigung hervorrufen kann.

VI. Zusammenfassung

An 9 erwachsenen Patienten wurde die Leberdurchblutung vor und während der kontrollierten Hypotension mit NPN gemessen.

Wir wandten die modifizierte Methode von Clarkson et al. (15) an, wonach der Farbstoffkonzentrationsabfall im Blut nach einmaliger intravenöser Gabe aus dem exponentialen Abfall der Farbstoffkonzentration gemessen und daraus mit dem "trial and error"-Verfahren die Leberdurchblutung berechnet wird.

Als Farbstoff wurde Indocyaningrün (ICG) verwendet, welcher fast ausschliesslich durch die Leber ausgeschieden wird.

Die Farbstoffblutkonzentration ist mittels eines Ohroxymeters gemessen und mittels eines Schreibers registriert worden. Die Kurve wurde graphisch und rechnerisch ausgewertet und aus den gewonnenen Parameter mit einem Rechner die Durchblutung gerechnet. Nitroprussidnatrium (NPN) wurde als 0,024 % Lösung mittels einer Infusionspumpe verabreicht. Die mittlere Dosierung betrug 4,4 µg/kg KG/min. Der systolische Blutdruck wurde durchschnittlich um 1/3 des Ausgangswertes, aber nie unter 75 mm Hg gesenkt.

Anhand unserer Messungen stellten wir eine konstante Leberdurchblutung unter kontrollierter Hypotension mit NPN fest.

VII. Literaturverzeichnis

1. Abdel Salam, A.R., G.B.Drummond, H.W.Bauld and D.B.Scott:
Clearance of indocyanine green as an index of liver function during cyclopropane anaesthesia and induced hypotension.
Br.J.Anaest., 48, 231-238 (1976)

2. Adams, A.P.:
Techniques of vascular control for deliberate hypotension during anaesthesia.
Br.J.Anaesth., 47, 777-792 (1975)

3. Adams, A.P., T.N.S.Clarke, J.Edmonds-Seal, P.Foex, C.Prys-Roberts and J.Roberts:
Effects of sodium nitroprusside on myocardial contractility and haemodynamics.
Br.J.Anaesth., 45, 120 (1973)

4. Adams, A.P., T.N.S.Clarke, J.Edmonds-Seal, P.Foex, C.Prys-Roberts and J.G.Roberts:
The effects of sodium nitroprusside on myocardial contractility and haemodynamics.
Br.J.Anaesth., 46, 807-817 (1974)

5. Amaranath, L. and W.F.Kellermeyer:
Tachyphylaxis to Sodium Nitroprusside.
Anesthesiology, 44, 345-348 (1976)

6. Askrog, V. und W.Dam:
Durchführung kontrollierter Blutdrucksenkung und Hypothermie mit Fluothane bei neurochirurgischen Eingriffen.
Anaesthesist, 14, 50-54 (1965)

7. Baker, K.J.:
Binding of sulfobromaphtalein (BSP) sodium and indocyanine green (ICG) by plasma α_1-lipoproteins.
Proc.Soc.exp.Biol., 122, 957-963 (1966)

8. Barbier, F. and G.A.De Weerdt:
Chromatography and I.R. spectrography of indocyanine green.
Clin. chim. Acta, 10, 549-554 (1964)

9. Bauereisen, E.:
Neuere Erkenntnisse über die Durchblutung der Leber.
Anaesth. Inform., 18, 9-10 (1977)

10. Bhatia, S. and E.D.Frolich:
A hemodynamic comparison of agents useful in hypertensive emergencies.
Clin.Pharmacol.Ther., 12, 287 (1971)

11. Caesar, J., S.Shaldon, L.Chiandussi, L.Guevara and S.Sherlock:
The use of indocyanine green in the measurement of hepatic blood flow and as a test of hepatic function.
Clin.Sci., 21, 43-57 (1961)

12. Campbell, R.C.:
Statistische Methoden für Biologie und Medizin.
Stuttgart: Thieme 1971

13. Chatterjee, K., W.W.Parmley, W.Ganz, J.Forrester, P.Walinsky, C.Crexells and H.J.C.Swan:
Hemodynamic and Metabolic Responses to Vasodilator Therapy in Acute Myocardial Infarction.
Circulation, 48, 1183-1193 (1973)

14. Cherrick, G.R., S.W.Stein, C.M.Leevy and C.S.Davidson:
Indocyanine green: observations on its physical properties, plasma decay, and hepatic extraction.
J.clin.Invest.,39, 592-600 (1960)

15. Clarkson,M.J., A.Hardy-Smith, and T.G.Richards:
Measurement of liver blood flow by means of a single injection of bromosulphtalein, without hepatic venous catheterization.
Clinical Science and Molecular Medicine, 51, 141-150 (1976)

16. Cohn, J.N. and A.L.Pinkerson:
Intrahepatic distribution of hepatic arterial and portal venous flows in the dog.
Am.J.Physiol., 216, 285-289 (1969)

17. Cornelius, C.E., J.Ben-Ezzer, and I.M.Arias:
Binding of sulfobromophtalein sodium (BSP) and other organic anions by isolated hepatic cell plasma membranes in vitro.
Proc.Soc.exp.Biol., 124, 665-667 (1967)

18. Csongrady, A., Ch.Pfänder und H.Plugge:
Praktische Erfahrungen mit der kontrollierten, intraoperativen Hypotension mit Natriumnitroprussid und ihre Darstellung in Abhängigkeit vom Alter.
Anaesth. Inform., 19, 30-36 (1978)

19. Csongrady, A., H.Plugge, Ch.Pfänder und K.Büning:
Kontrollierte Hypotension in der Kiefer-, Mund- und Gesichtschirurgie mit Natriumtroprussid.
Anaesth. Inform., 18, 300-307 (1977)

20. Davies, D.W., L.Greiss, D.Kadar, and D.J.Steward:
Sodium nitroprusside in children: observations on metabolism during normal and abnormal responses.
Canad.Anaest.Soc.J., 22, 553-560 (1975)

21. Davies, D.W., D.Kadar, D.J.Steward and I.R.Munro:
A sudden death associated with the use of sodium nitroprusside for induction of hypotension during anaesthesia.
Canad.Anaest.Soc.J., 22, 547-552 (1975)

22. Dietzel, W., K.Gundlach und K.Wiedemann:
Untersuchungen zu einem Anästhesieverfahren bei intrakraniellen Eingriffen.
Prakt.Anästh.Wiederbel., 6, 417-426 (1971)

23. Eisterer,H., W.Koos und G.Wöber:
Erfahrungen mit einer modifizierten Technik kontrollierter Hypotension in der Mikroneurochirurgie.
Anaesthesist, 22, 527-533 (1973)

24. Enderby, G.E.H.:
Controlled circulation with hypotensive drugs and posture to reduce bleeding in surgery: preliminary results with penthametonium iodide.
Lancet 1958 I, 1145-1149

25. Enderby, G.E.H.:
A report on mortality and morbidity following 9107 hypotensive anaesthetics.
Br.J.Anaesth., 33, 109-113 (1961)

26. Fox,I.J. and E.H.Wood:
Applications of dilution curves recorded from the right side of the heart or venous circulation with the aid of an indicator dye.
Proc.Mayo Clin., 32, 541-550 (1957)

27. Fox, I.J. and E.H.Wood:
Indocyanine green: Physical and physiologic properties.
Proc. Mayo Clin., 35, 732-743 (1960)

28. Fox, I.J., L.G.S.Brooker, D.W.Heseltine, H.E.Essex, and E.H.Wood:
A tricarbocyanine dye for continuous recording of dilution curves in whole blood independent of variations in blood oxygen saturation.
Proc.Mayo Clin., 32, 478-484 (1957)

29. Franciosa, J.A., N.H.Guiha, C.J.Limas, E.Rodriguera and J.N.Cohn:
Improved left ventricular function during nitroprusside infusion in acute myocardial infarction.
Lancet 1972 I, 650-654

30. Gattiker, R.:
Die Anwendung von Nitroprussid-Natrium in der Herz- und Gefäßchirurgie.
Anästh.Inform., 19, 24-29 (1978)

31. Goldstein, A., L.Aronow, and S.M.Kalman:
Principles of drug action: the basis of pharmacology.
London: Wiley 1973

32. Goldstein, F. and F.Rieders:
Formation of Cyanide in Dog and Man following Administration of Thiocynate.
Am.J.Physiol., 167, 47-51 (1951)

33. Goodman, D.J., R.M.Rossen, E.L.Hollovay, E.L.Alderman, and D.C.Harrison:
Effect of Nitroprusside on Left Ventricular Dynamics in Mitral Regurgitation.
Circulation, 50, 1025-1032 (1974)

34. Griffiths, D.P.G., B.H.Cumins, R.Greenbaum, H.B. Griffith, G.E.Staddon, D.G.Wilkins, and J.S.M.Zorab:
Cerebral blood flow and metabolism during hypotension induced with sodium nitroprusside.
Br.J.Anesth., 46, 671-679 (1974)

35. Harp, J.R. and H.Wollman:
Cerebral metabolic effects of hyperventilation and deliberate hypotension.
Br.J.Anaesth., 45, 256-262 (1973)

36. Hempel, V.:
Diskussionsbemerkungen zum Vortrag "Messung der Leberdurchblutung mit radioaktiven Isotopen" von I.Pichlmayr.
Zentraleuropäischer Anästhesiekongreß in Genf (13.9.-17.9.77)

37. Hempelmann, G. und S.Piepenbrock:
Möglichkeiten der medikamentösen Vasodilatation unter

besonderer Berücksichtigung von Nitroprussidnatrium.
Anaesth.Inform., 19, 10-17 (1978)

38. Hess,W., J.Tarnow, D.Patschke, J.Passian und J.B.Brückner:
Haemodynamik und Sauerstoffversorgung des Herzens bei kontrollierter Hypotension mit Natriumnitroprussid und Trimetaphan.
Anaesthesist 25, 27-36 (1976)

39. Hollenberg, M. and J.Dougherty:
Liver blood flow measured by portal venous and hepatic arterial routes with Kr^{85}.
Am.J.Physiol., 210, 926-932 (1966)

40. Hugosson, R. and S.Högström:
Factors disposing to morbidity in surgery of intracranial aneurysms with special regard to deep controlled hypotension.
J.Neurosurg., 38, 561-567 (1973)

41. Ivankovich, A.D., D.J.Miletich, R.F.Albrecht and B.Zahed:
Sodium Nitroprusside and Cerebral Blood Flow in the Anesthetized and Unanesthetized Goat.
Anesthesiology, 44, 21-26 (1976)

42. Johnson, C.C.:
The actions and toxicity of sodium nitroprusside.
Arch.Int.Pharmacodyn.Ther., 35, 480-496 (1929)

43. Johnston, M.:
Correspondence.
Br.J.Anaesth., 47, 739-740 (1975)

44. Katz, M.L. and E.N.Bergman:
Simultaneous measurements of hepatic and portal venous blood flow in the sheep and dog.
Am.J.Physiol., 216, 946-952 (1969)

45. Keaney, N.P., D.G.McDowall, J.M.Turner, J.R.Lane, and Y.Okuda:
The effects of profound hypotension induced with sodium nitroprusside on cerebral blood flow and metabolism in the baboon.
Br.J.Anaesth., 45, 639 (1973)

46. Ketterer, S.G., B.D.Wiegand, and E.Rapaport:
The Excretion of Indocyanine Green and its Use in the Estimation of Hepatic Blood Flow.
Clin.Res.,7, 71 (1959)

47. Klempt, H.W. und F.Bender:
Cardiogreen in der kardiologischen Diagnostik.
Frankfurt am Main: R.Paesel KG 1977

48. Korten, K., B.Panning und G.Spring:
Nitroprussid-Natrium als Mittel zur Intraoperativen Kontrollierten Hypotension.
Z.Prakt.Anaesth., 9, 23-28 (1974)

49. Kreye, V.A.W., G.D.Baron, J.B.Lüth, and H.Schmidt-Gayk:
Mode of action of sodium nitroprusside on vascular smooth muscle.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol., 288, 381-402 (1975)

50. Kyncl, J.:
Circulatory effects of sodium nitroprusside.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol., 269, 390-391 (1971)

51. Landauer, B.:
Die kontrollierte Hypotension mit Nitroprussidnatrium (Nipruss)
Anaesthesist, 25, 266-273 (1976)

52. Lawson, N.W., D.S.Thompson, C.L.Nelson, J.W.Flacke, and A.B.Seifen:
A Dosage Nomogram for Sodium Nitroprusside-Induced Hypotension Under Anesthesia.
Anaesth.Analg., 55, 574-580 (1976)

53. Leevy, C.M., F.Smith, J.Longueville, G.Paumgartner, and M.M.Howard:
Indocyanine Green Clearance as a Test for Hepatic Function
JAMA, 200, 236-240 (1967)

54. Levi, A.J., Z. Gatmaitan, and I.M.Arias:
Two Hepatic Cytoplasmatic Protein Fractions, Y and Z, and their Possible Role in the Hepatic Uptake of Bilirubin, Sulfobromaphtalein, and other Anions.
J.Clin.Invest., 48, 2156-2167 (1969)

55. Liehr, H., M.Grün und H.Thiel:
Die Durchblutung der pathologisch veränderten Leber.
Anaesth.Inform., 18, 11-19 (1977)

56. Lindop, M.J.:
Complications and morbidity of controlled hypotension.
Br.J.Anaesth., 47, 799-803 (1975)

57. Lowson, J.A.:
Sodium nitroprusside in hypotensive anaesthesia.
Br.J.Anaesth., 44,908 (1972)

58. Luka, N.L., T.Kumazawa, and R.Merin:
Myocardial hemodynamic and metabolic response to sodium nitroprusside.
Circulation, 50, Suppl.3, 189 (1974)

59. MacRae, W.R. and M.Owen:
Severe metabolic acidosis following hypotension induced with sodium nitroprusside.
Br.J.Anaesth., 46, 795-797 (1974)

60. Marcus, Ch. und G.Kalff:
Der heutige Stand der kontrollierten Blutdrucksenkung.
Anaesthesist, 26, 212-219 (1977)

61. McDowall, D.G., N.P.Keanney, J.M.Turner, J.R.Lane, and Y.Okuda:
The toxicity of sodium nitroprusside.
Br.J.Anaesth., 46,327-332 (1974)

62. Merrifield, A.J. and M.D.Blundell:
Toxicity of sodium nitroprusside.
Br.J.Anaesth., 46, 324 (1974)

63. Michenfelder, J.D., R.A.Van Dyke, and R.A.Theye:
The effects of anaesthetic agents and techniques on canine cerebral ATP and lactate levels.
Anesthesiology, 33, 315-321 (1970)

64. Moraca, P.P., E.M.Bitte, D.E.Hale, C.E.Wasmuth, and E.F.Poutasse:
Clinical evaluation of sodium nitroprusside as a hypotensive agent.
Anesthesiology, 23, 193-194 (1962)

65. Niedermeier, B.:
Die kontrollierte Hypotension bei der Operation intrakranieller Gefäßmißbildungen.
Anaesth.Inform., 18, 72-77 (1977)

66. Page, I.H., A.C.Corcoran, H.P.Dustan and T.Koppanyi:
Cardiovascular actions of sodium nitroprusside in animals and hypertensive patients.
Circulation, 11, 188-198 (1955)

67. Palmer, R.F. and K.C.Lasseter:
Sodium nitroprusside.
N.England J.Med., 292, 294-297 (1975)

68. Paumgartner, G.:
The handling of indocyanine green by the liver.
Schw.med.Ws., 105, Suppl. 5-30 (1975)

69. Pichlmayr, I.:
Grundlagen und neue Gesichtspunkte zur Wirkung von Narkotika auf cerebrale Funktionsabläufe.
Anaesthesist, 22, 133-141 (1973)

70. Pichlmayr, I.:
Messung der Leberdurchblutung mit radioaktiven Isotopen.
Vortrag gehalten beim Zentraleuropäischen Anästhesiekongreß in Genf (13.9. - 17.9.77)

71. Posner, M.A., F.L.Rodkey, and R.E.Tobey:
Nitroprusside-induced cyanide poisoning.
Anesthesiology, 44, 330-335 (1976)

72. Probst, P., G.Paumgartner, H.Caucig, H.Föhlich, and G.Grabner:
Studies on clearance and placental transfer of indocyanine green during labor.
Clin.chim.Acta 29, 157-160 (1970)

73. Rapaport, A.M.:
The microcirculatory hepatic unit.
Microvasc.Res., 6, 212-228)1973)

74. Rapaport, E., S.G.Ketterer, and B.D.Wiegand:
Hepatic Clearance of Indocyanine Green.
Clin.Res., 7, 289-290 (1959)

75. Reyes, H., A.J.Levi, Z.Gatmaitan, and I.M.Arias:
Studies of Y and Z, two hepatic cytoplasmic organic anion-binding proteins: effect of drugs, chemicals, hormones, and cholestasis.
J.Clin.Invest., 50, 2242-2252 (1971)

76. Richards, T.G., V.R.Tindal, and A.Young:
A modification of the bromsulphtalein liver function test to predict the dye content of the liver and bile.
Clin.Sci., 18, 499-511 (1959)

77. Rood, M., A.Capon, E.Movawad, J.Frühling, A.Verbist, and H.Reinhold:
Effects of halothane on regional cerebral blood flow.
Acta Anaesth.Belg., 25, 82-84 (1974)

78. Ross, G. and P.V.Cole:
Some cardiovascular actions of sodium nitroprusside in the dog.
Br.J.Anaesth., 45, 120 (1973)

79. Schiffman, H. and P.Fuchs:
Controlled hypotension effected by sodium nitroprusside.
Acta Anaesth.Scand., 23, Suppl. 704-709 (1966)

80. Schlant, R.C., T.S.Tsagaris, and R.J.Robertson:
Studies on the Acute Cardiovascular Effects of intervenous Sodium Nitroprusside.
Am.J.Cardiol., 9, 51-59 (1962)

81. Schulz, V., W.Döhring und P.Rathsack:
Thyozyanat-Vergiftung bei der antihypertensiven Therapie mit Natriumnitroprussid.
Klin.Wschr., 56, 355-361 (1978)

82. Schulz, V. und R.Gross:
Akutbehandlung der Hypertonie.
Dtsch.Ärzteblatt, 75, 2751-2756 (1978)

83. Siegel, P., P.P.Moraca and J.R.Green:
Sodium nitroprusside in the surgical treatment of cerebral aneurysms and arteriovenous malformations.
Br.J.Anaesth., 43,790-795 (1971)

84. Smith, R.P. and H.Kruszyna:
Nitroprusside produces cyanide poisoning via a reaction with hemoglobin.
J.Pharmacol.Exp.Ther., 191, 557-563 (1974)

85. Spech, H.J.:
Bromsulphtalein-Nebenwirkungen.
Med.Klin., 68, 705-712 (1973)

86. Stinson, E.B., E.L.Holloway, G.Derby, P.E.Oyer, J.Hollingsworth, R.B.Griepp, and D.C.Harrison:
Comparative Hemodynamic Responses to Chlorpromazine, Nitroprusside, Nitroglycerin, and Trimetaphan Immediately after Open-Heart Operations.
Circulation, 51/52, Suppl. 1, 26-33 (1975)

87. Stoyka, W.W. and H.Schutz:
The cerebral response to sodium nitroprusside and trimetaphan controlled hypotension.
Canad.Anaesth.Soc.J., 22, 275-283 (1975)

88. Strunin, L.:
Organ perfusion during controlled hypotension.
Br.J.Anaesth., 47, 793-798 (1975)

89. Styles, M., A.J.Coleman and W.P.Leary:
Some Hemodynamic Effects of Sodium Nitroprusside.
Anesthesiology, 38, 173-176 (1973)

90. Taylor, T.H., M.Styles, and A.J.Lamming:
Sodium nitroprusside as a hypotensive agent in general anaesthesia.
Brit.J.Anaesth., 42, 859-864 (1970)

91. Thiel, H.:
Hämodynamische Untersuchungen zur Leberdurchblutung unter besonderer Berücksichtigung der Arteria hepatica.
Fortschr.Med., 95, 1741-1744 (1977)

92. Ulrich, B.:
Leberdurchblutungsmessung mittels eines Ultraschall-Doppler-Flußmeßgerätes.
Fortsch.Med., 95, 2292-2296 (1977)

93. Verner, I.R.:
Sodium nitroprusside: theory and practice.
Postgrad.Med.J., 50, 576-581 (1974)

94. Vesey, C.J. and P.V.Cole:
Nitroprusside and cyanide.
Br.J.Anaesth., 47, 115 (1975)

95. Vesey, C.J., P.V.Cole, J.C.Linnell and J.Wilson:
Some metabolic effects of sodium nitroprusside in man.
Br.Med.J., 2, 140-142 (1974)

96. Vetter, H.:
Die Verwendung von Radionukleiden zur Bestimmung der Leberdurchblutung.
München: Urban und Schwarzenberg 1961

97. Vetter, H., G.Grabner, R.Höfer, A.Neumayr, and O.Parzer:
Comparison of liver blood flow values estimated by the bromsulphalein and by the radiogold method.
J.Clin.Invest., 35, 825-830 (1956)

98. Vladeck, B.C., R.Bassin, A.E.Kark, and W.C.Shoemaker:
Rapid and slow hemorrhage in man: Sequential acid-base and oxygen transports changes.
Ann.Surg., 173, 331-333 (1971)

99. Voigt, E.:
Die Bestimmungen des Herzzeitvolumens.
Technik in der Medizin, 3, 95-102 (1972)

100. Wernze, H. und H.J.Spech:
Funktionsdiagnostik der Leber mit Farbstoffen.
Dtsch.med.Wschr., 101, 620-622 (1976)

101. Wheeler, H.O., W.I.Crantson, and J.I.Meltzer:
Hepatic uptake and biliary excretion of indocyanine green in the dog.
Proc.Soc.exp.Biol., 99, 11-14 (1958)

102. Wildsmith, J.A.W., R.L.Marshall, J.L.Jenkinson, W.R.MacRae, and D.B.Scoot:
Haemocynamic effects of sodium nitroprusside during nitrous odixe/halothane anaesthesia.
Br.J.Anaesth., 45, 71-74 (1973)

103. Wollenweber, H.L. and J.L.Komber:
Indocyanine green dye test for hepatic function determinations.
Office Pathology, 5, 1-7 (1968)

104. Yashon, D., A.P.Magness II, and W.M.Vise:
Systemic hypotension in neurosurgery.
J.Neurosurg., 43, 579-589 (1975)

VIII. Lebenslauf

Am 11.9.1946 wurde ich, Nikola Gabricevic, als Sohn des Prof. Dr. Branimir Gabricevic und seiner Ehefrau Vesna Gabricevic, geborene Bojanic, in Rom geboren.

Nach Rückkehr der Familie nach Jugoslawien besuchte ich folgende Schulen:

1953 - 1961 Volksschule in Split
1961 - 1965 Gymnasium in Split. (Abitur am 23.6.1965).

Von Oktober 1965 bis März 1971 studierte ich Medizin an der Medizinischen Fakultät in Zagreb, wo ich am 19. März 1971 das Staatsexamen bestand.

Seit Februar 1974 bin ich in der Bundesrepublik Deutschland tätig. In der Zeit vom 1. April 1976 bis zum 31. März 1978 war ich als wissenschaftlicher Angestellter am Zentralinstitut für Anästhesiologie in Tübingen angestellt. Seit dem 1. April 1978 bin ich als Oberarzt der Anästhesie-Abteilung am "Maria-Hilf"-Krankenhaus in Daun tätig.